



Eur päisches Patentamt
European Patent Office
Office européen d s br v ts



(11) Numéro de publication : 0 678 499 A1

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt : 95400728.2

(51) Int. Cl.⁶ : C07C 227/18, C07C 229/24

(22) Date de dépôt : 03.04.95

(30) Priorité : 20.04.94 FR 9404714

(43) Date de publication de la demande :
25.10.95 Bulletin 95/43

(84) Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE

(71) Demandeur : RHONE-POULENC CHIMIE
25, Quai Paul Doumer
F-92408 Courbevoie Cédex (FR)

(72) Inventeur : Pilot, André
La Tête Noire,
Montigné
F-79370 Celles Sur Belle (FR)
Inventeur : Nore, Olivier
Villermat
F-79370 Beaussais (FR)

(74) Mandataire : Fabre, Madeleine-France et al
RHONE-POULENC CHIMIE,
Direction de la Propriété Industrielle,
25 Quai Paul Doumer
F-92408 Courbevoie Cédex (FR)

(54) Procédé de préparation d'acide L-aspartique à partir d'aspartate d'ammonium.

(57) Procédé de préparation d'acide L-aspartique par traitement de l'aspartate d'ammonium à l'aide d'une solution alcoolique (de préférence méthanolique ou ethanologique) d'acide fumarique, selon un rapport molaire acide fumarique ajouté / aspartate d'ammonium présent de l'ordre de 0.05 à 0.8, de préférence de l'ordre de 0.1 à 0.65, ladite solution alcoolique renfermant de l'ordre de 1 à 15%, de préférence de 3 à 10%, de son poids d'acide fumarique.

EP 0 678 499 A1

La présente invention a pour objet un procédé de préparation d'acide L-aspartique par traitement de l'aspartate d'ammonium à l'aide d'une solution alcoolique d'acide fumarique.

Il a été proposé dans la demande de brevet européen EP-A- 588 674, de préparer l'acide L-aspartique par traitement de l'aspartate d'ammonium en milieu aqueux à l'aide d'acide fumarique. Ce traitement au cours duquel l'acide L-aspartique cristallise, peut durer d'environ 10 minutes à plus d'une heure selon les conditions réactionnelles mises en oeuvre. L'acide L-aspartique cristallisé est ensuite séparé par filtration, puis lavé et séché. Le rendement en acide L-aspartique (par rapport à l'aspartate d'ammonium engagé) est de l'ordre de 80% molaire.

La demanderesse a maintenant trouvé que l'emploi d'acide fumarique en solution alcoolique permet d'augmenter le rendement en acide L-aspartique et en outre ne nécessite pas d'opération de cristallisation préalable de l'acide L-aspartique avant filtration.

Selon l'invention, il s'agit d'un procédé de préparation d'acide L-aspartique par traitement de l'aspartate d'ammonium à l'aide d'une solution alcoolique d'acide fumarique, selon un rapport molaire acide fumarique ajouté / aspartate d'ammonium présent de l'ordre de 0,05 à 0,8, de préférence de l'ordre de 0,1 à 0,65, ladite solution alcoolique renfermant de l'ordre de 1 à 15%, de préférence de 3 à 10%, de son poids d'acide fumarique.

Pour une bonne réalisation du procédé de l'invention, l'aspartate d'ammonium est présent sous forme d'une solution aqueuse de concentration de l'ordre de 0,5 à 2,5 mol/litre, de préférence de l'ordre de 0,8 à 1,8 mol/litre.

Les alcools pouvant être mis en oeuvre pour la mise en solution de l'acide fumarique, sont ceux solvants ou partiellement solvants de l'acide fumarique mais non solvants de l'acide L-aspartique.

"Solvants ou partiellement solvants" de l'acide fumarique signifie susceptibles de dissoudre dans les conditions réactionnelles au moins 5% en poids d'acide fumarique. "Non solvants" de l'acide L-aspartique signifie susceptibles de dissoudre dans les conditions réactionnelles moins de 0,5% en poids d'acide L-aspartique.

Parmi les alcools préférentiels on peut citer le méthanol, l'éthanol ...

Le traitement de l'aspartate d'ammonium à l'aide de la solution alcoolique d'acide fumarique peut être réalisé à une température de l'ordre de 20 à 80°C une température de l'ordre de 30 à 55°C convient généralement.

Contrairement au procédé antérieur, l'acide L-aspartique formé précipite et cristallise instantanément. Celui-ci peut être séparé par filtration, puis lavé à l'eau.

Les eaux mères contenant les sels d'ammonium, les acides et l'alcool résiduels sont traités par distil-

lation, afin de récupérer l'acide fumarique et l'alcool.

Le procédé faisant l'objet de l'invention, est particulièrement bien adapté à la préparation d'acide L-aspartique à partir d'aspartate d'ammonium obtenu par traitement enzymatique du fumarate d'ammonium par des aspartases ou des microorganismes producteurs d'aspartases, tels que *Pseudomonas fluorescens*, *Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes*, *Bacterium succinum*, *Micrococcus sp.*, *Bacillus subtilis* et *Serratia marcescens*. L'aspartate d'ammonium obtenu à l'issu du traitement enzymatique, est de préférence isolé à la fin de la réaction enzymatique, en vue de l'étape de traitement ultérieure à l'aide de la solution alcoolique d'acide fumarique.

Les exemples suivants sont donnés à titre indicatif.

Exemple 1

Préparation du mélange acide fumarique + méthanol

Dans un beshher de 500 ml, muni d'un système d'agitation magnétique, on introduit 200g de méthanol à 99,8%. Cet alcool est porté à 45°C à l'aide d'une plaque chauffante incorporée à l'agitateur magnétique. On introduit ensuite 10% en poids d'acide fumarique (soit 20 g), tout en maintenant la température à 45°C. On obtient ainsi 220 g de solution alcoolique d'acide fumarique.

Précipitation de l'acide aspartique

Dans un erlenmeyer de 500 ml, on introduit 300 g d'une solution aqueuse d'aspartate d'ammonium à 1,15 mole/kg, ce qui représente 0,345 mole. Cette solution est portée à 45°C.

On introduit ensuite les 220 g de solution alcoolique d'acide fumarique préparée ci-dessus, ce qui correspond à 0,172 mole d'acide fumarique et à un rapport molaire acide fumarique/aspartate d'ammonium de 0,5.

Le mélange est agité à l'aide d'un agitateur magnétique.

La température du milieu, qui est de 45°C au moment de la mise en mélange, passe en moins de 15 secondes à 50°C, avec apparition d'un précipité. Après 15 minutes d'agitation, le mélange est refroidi à 30°C, puis filtré sous vide (2700Pa).

Les cristaux séparés par filtration sont lavés à l'aide de 40 g d'eau distillée. Après séparation du filtrat et séchage des cristaux humides, le poids de cristaux secs obtenus est de 35 g, ce qui correspond à un rendement en acide aspartique de 77%.

Par chromatographie liquide à haute pression, on constate que la pureté des cristaux d'acide aspartique obtenus est de 96,1% : leur teneur en acide fumarique est de 2,25% et celle en acide malique de

0,07%.

Ex mpl 2

Préparation du mélange acide fumarique + éthanol

Dans un beshier de 500 ml, muni d'un système d'agitation magnétique, on introduit 200g d'éthanol à 95%. Cet alcool est porté à 45°C à l'aide d'une plaque chauffante incorporée à l'agitateur magnétique. On introduit ensuite 7,5% en poids d'acide fumarique (soit 15g), tout en maintenant la température à 45°C. On obtient ainsi 215 g de solution alcoolique d'acide fumarique.

Précipitation de l'acide aspartique

Dans un erlenmeyer de 500 ml, on introduit 224g d'une solution aqueuse d'aspartate d'ammonium à 1,15 mole/kg, ce qui représente 0,259 mole. Cette solution est portée à 45°C.

On introduit ensuite les 215 g de solution alcoolique d'acide fumarique préparée ci-dessus, ce qui correspond à 0,129 mole d'acide fumarique et à un rapport molaire acide fumarique/aspartate d'ammonium de 0,5.

Le mélange est agité à l'aide d'un agitateur magnétique.

La température du milieu, qui est de 45°C au moment de la mise en mélange, passe en moins de 15 secondes à 50°C, avec apparition d'un précipité.

Après 5 minutes d'agitation, le mélange est refroidi à 30°C, puis filtré sous vide (2700Pa).

Les cristaux séparés par filtration sont lavés à l'aide de 108 g d'eau distillée. Après séparation et séchage, le poids de cristaux obtenus est de 25,7 g, ce qui correspond à un rendement en acide aspartique de 75%.

Par chromatographie liquide à haute pression, on constate que la pureté des cristaux d'acide aspartique obtenus est de 98,8% ; leur teneur en acide fumarique est de 2,0% et celle en acide malique de 0,07%.

Revendications

1) Procédé de préparation d'acide L-aspartique caractérisé en un traitement de l'aspartate d'ammonium à l'aide d'une solution alcoolique d'acide fumarique, selon un rapport molaire acide fumarique ajouté / aspartate d'ammonium présent de l'ordre de 0,05 à 0,8 ladite solution alcoolique renfermant de l'ordre de 1 à 15% de son poids d'acide fumarique.

2) Procédé selon la revendication 1) caractérisé en ce que le rapport molaire acide fumarique ajouté / aspartate d'ammonium présent est de l'ordre de 0,1 à 0,65, ladite solution alcoolique renfermant de

l'ordre de 3 à 10% de son poids d'acide fumarique.

3) Procédé selon la revendication 1) ou 2) caractérisé en ce que l'aspartate d'ammonium est présent sous forme d'une solution aqueuse de concentration de l'ordre de 0,5 à 2,5 mol/litre.

4) Procédé selon la revendication 3) caractérisé en ce que l'aspartate d'ammonium est présent sous forme d'une solution aqueuse de concentration de l'ordre de 0,8 à 1,8 mol/litre.

5) Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que l'alcool mis en oeuvre pour la mise en solution de l'acide fumarique est solvant ou partiellement solvant de l'acide fumarique mais non solvant de l'acide L-aspartique.

6) Procédé selon la revendication 5) caractérisé en ce que l'alcool mis en oeuvre pour la mise en solution de l'acide fumarique est le méthanol ou l'éthanol.

7) Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que le traitement de l'aspartate d'ammonium à l'aide de la solution alcoolique d'acide fumarique est réalisé à une température de l'ordre de 20 à 80°C.

8) Procédé selon la revendication 7) caractérisé en ce que le traitement de l'aspartate d'ammonium à l'aide de la solution alcoolique d'acide fumarique est réalisé à une température de l'ordre de 30 à 55°C.

45

50

55

3



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 95 40 0728

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.CI.4)
A, D	EP-A-0 588 674 (RHONE-POULENC CHIMIE) * page 2, ligne 23 - ligne 26; revendications *	1-8	C07C227/18 C07C229/24
A	'CRC Handbook of Chemistry and Physics, 69th ed., 1988-89', CRC PRESS, INC., BOCA RATON, FLORIDA (US) * C-89, C-280 *		
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CI.4)
			C07C
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Titre de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 26 Juillet 1995	Examineur Seufert, G
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-actée P : document intercalaire</p> <p>I : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande I : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EP 0 678 499 A1 (PUBLIÉ)